

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

⑤

Int. Cl. 2:

C 07 C 103-737

⑯ BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

C 07 C 102-04



DT 25 19 943 A1

⑪

# Offenlegungsschrift 25 19 943

⑫

Aktenzeichen:

P 25 19 943.3

⑬

Anmeldetag:

5. 5. 75

⑭

Offenlegungstag:

4. 12. 75

⑳

Unionspriorität:

⑳ ㉑ ㉒

17. 5. 74 Japan 55758-74

㉔

Bezeichnung:

Verfahren zur Herstellung von Abietamid-Derivaten

㉖

Anmelder:

Nippon Shinyaku Co., Ltd., Kyoto (Japan)

㉗

Vertreter:

Müller-Börner, R., Dipl.-Ing.; Wey, H.-H., Dipl.-Ing.; Körner, E., Dipl.-Ing.;  
Pat.-Anwälte, 1000 Berlin u. 8000 München

㉘

Erfinder:

Murai, Hiromu; Ohata, Katsuya; Enomoto, Hiroshi; Sempuku, Kenji;  
Kitaguchi, Koji; Fujita, Yokio; Yoshikuni, Yoshiaki; Kura, Kohei;  
Saito, Katsuhide; Mori, Tamiki; Yasutomi, Yasuo; Kyoto (Japan)

DT 25 19 943 A1

2519943

PATENTANWÄLTE

*Müller-Börner & Wey*

8 MÜNCHEN 22 · WIDENMAYERSTRASSE 49

1 BERLIN-DAHLEM 33 · PODBIELSKIALLEE 68

BERLIN: DIPL.-ING. R. MÜLLER-BÖRNER

MÜNCHEN: DIPL.-ING. HANS-H. WEY

26 865Nippon Shinyaku Co., Ltd.,  
Kyoto (Japan)Verfahren zur Herstellung von Abietamid-Derivaten

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von neuen Diterpensäureamiden, insbesondere von Amidderivaten der Abietinsäure, der Dehydroabietinsäure, der Dihydroabietinsäure und der Tetrahydroabietinsäure, das dadurch gekennzeichnet ist, daß Abietinsäure, Dehydroabietinsäure, Dihydroabietinsäure oder Tetrahydroabietinsäure oder ihre reaktionsfähigen Derivate mit einem Amin der allgemeinen Formel  $\text{HNRR}'$  umgesetzt werden, wobei R und R' ein Wasserstoffatom, eine gerade oder verzweigte Alkylgruppe mit 3 bis 15 Kohlenstoffatomen, eine niedere Alkenylgruppe, eine Cycloalkylgruppe, eine Phenylgruppe, eine Phenylalkylgruppe oder eine in  $\alpha$ -Stellung eine niedere Alkylgruppe aufweisende Phenylalkylgruppe ist, mit der Maßgabe, daß die Fälle ausgenommen sind, in denen sowohl R als auch R' Wasserstoffatome sind und in denen einer der Reste R oder R' ein Wasserstoffatom und der jeweils andere Rest eine Phenylgruppe ist.

509849/1024

Bei der praktischen Durchführung dieser Umsetzung können ein Dehydrierungsmittel, wie ein Dicycloalkyldicarboxydiimid, und ein basischer Katalysator, wie ein Hydroxid, Alkoxid oder Amid eines Alkalimetalls, eingesetzt werden.

Diese Abietanilide, wie Abietamide, Dehydroabietamide, Dihydroabietamide und Tetrahydroabietamide, die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellt werden, haben eine hohe Wirksamkeit zur Herabsetzung des Blutcholesterinspiegels und sind wertvolle Mittel bei der Behandlung der Arteriosklerose.

Die als Ausgangsstoffe bei dem Verfahren nach der Erfindung verwendeten Diterpensäuren sind leicht verfügbar. Insbesondere Abietinsäure ist eine in der Natur vorkommende Verbindung, die in großen Mengen aus den Harzen von Gewächsen der Familie der Pinaceae gewonnen wird und billig ist. Dehydroabietinsäure wird in hoher Ausbeute durch Behandeln eines Harzes von Gewächsen der Familie der Pinaceae mit Pd-Kohlenstoff erhalten, und solches Pd-Kohlenstoff-behandeltes Harz, das Dehydroabietinsäure in großer Menge enthält, ist ohne weiteres im Handel erhältlich. Weiterhin können Dihydroabietinsäure und Tetrahydroabietinsäure leicht durch Umsetzen von Abietinsäure mit einem geeigneten Reduktionsmittel erhalten werden.

Die Umwandlung von Diterpensäuren in reaktionsfähige Derivate, wie Säureanhydride, Ester und Säurehalogenide, geschieht nach gebräuchlichen Methoden. So werden die Säureanhydride im allgemeinen mit Hilfe eines Dehydrierungsmittels, wie Essigsäureanhydrid oder Acetylchlorid, die Ester durch übliche Veresterungsmethoden, wie Methylierung mit Diazomethan, und die Säurehalogenide durch Halogenierung mit Halogenierungsmitteln, wie  $PX_5$ ,  $PX_3$  und  $SOX_2$  (wobei X ein Halogenatom ist) erhalten.

Die als andere Reaktionsteilnehmer zu verwendenden Amine umfassen eine Vielzahl von Verbindungen der vorstehenden allgemeinen Formel  $\text{HNRR}'$ . Beispiele für diese Amine sind Isopropylamin, Decylamin, Dodecylamin, Pentadecylamin, Allylamin, Cyclohexylamin, Cycloheptylamin, Cyclopentylamin, Benzylamin,  $\alpha$ -Methylbenzylamin,  $\alpha$ -Äthylbenzylamin, Dibenzylamin,  $\beta$ -Phenäthylamin, N-Methyl-N-cyclohexylamin, N-Äthyl-N-benzylamin, N-Methylanilin, N-Phenyl-N-benzylamin u. dgl.

Als Reaktionslösungsmittel können Alkohole, wie Methanol und Äthanol, aliphatische und aromatische Kohlenwasserstoffe, wie n-Hexan, Benzol und Xylol, halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Chloroform, cyclische Äther, wie Dioxan und Tetrahydrofuran, und aromatische heterocyclische Verbindungen, wie Pyridin, verwendet werden. Da die Reaktion häufig schon bei Abwesenheit eines Lösungsmittels einsetzt, kann auch oft ohne Verwendung eines Lösungsmittels gearbeitet werden.

Die Ausgangsverbindungen werden im allgemeinen in solchen Mengen vorgegeben, daß 1,5 bis 3 Mole Amin pro Mol Diterpensäure oder ihres Derivates, beispielsweise ihres Säureanhydrids, Esters oder Säurehalogenids, eingesetzt werden. Beim Einbringen der Ausgangsverbindungen kann gewünschtenfalls eine geeignete Menge der Säurekomponente in in einem Lösungsmittel gelöster oder suspendierter Form eingebracht werden, und das Amin kann zu der Lösung oder Suspension nach und nach zugesetzt werden, erforderlichenfalls unter Rühren und Kühlung.

Die Umsetzung kann in jeweils geeigneter Weise unter Eiskühlung, bei Raumtemperatur oder unter Erhitzen durchgeführt werden. Sie ist gewöhnlich innerhalb von 12 Stunden vollständig beendet. Die Beendigung der Reaktion kann leicht durch das Verschwinden der Flecken der Ausgangssubstanzen bei der Silikalgel-Dünnschichtchromatographie und Verwendung eines Entwicklers, wie Chloroform, festgestellt werden.

Nach Beendigung der Reaktion kann das gewünschte Di-  
säureamid, wie Abietamid, Dehydroabietamid, Dihydroabietamid  
oder Tetrahydroabietamid, aus dem Reaktionsgemisch durch  
übliche Methoden isoliert werden. Wenn beispielsweise ein mit  
Wasser mischbares Reaktionslösungsmittel verwendet worden ist,  
wird das Lösungsmittel aus dem Reaktionsgemisch unter vermin-  
dertem Druck abgezogen, und der Rückstand wird mit einem mit  
Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel, wie Äther oder Benzol,  
aufgenommen. Wenn ein mit Wasser nicht mischbares Lösungs-  
mittel, wie Benzol oder n-Hexan, verwendet worden ist, wird  
das Reaktionsgemisch je nach Notwendigkeit mit einer verdün-  
nten Säure mit einer Konzentration von 3 bis 5 %, einer ver-  
dünnten wässrigen Alkalilösung (3- bis 5 %ig) und dann mit  
Wasser gewaschen und getrocknet, und nachdem das Lösungsmittel  
aus der gewaschenen Schicht entfernt worden ist, wird das  
gewünschte Produkt im allgemeinen in Form eines kristallinen  
Pulvers erhalten. Das Umkristallisieren erfolgt mit den  
üblichen Lösungsmitteln. Falls der nach Entfernen des Lösungs-  
mittels erhaltene Rückstand ein öliges Produkt ist, wird  
mittels Tonerde- oder Silikagel-Säulenchromatographie oder  
präparativer Dünnschichtchromatographie gereinigt.

Die erfindungsgemäß verwendete Dihydroabietinsäure ist  
 $\Delta^8$ -Dihydroabietinsäure, jedoch ist die Amidsynthese nicht auf  
die  $\Delta^8$ -Dihydroverbindung beschränkt, sondern es können erfin-  
dungsgemäß ebenso auch die  $\Delta^7$ -,  $\Delta^{13}$ - und  $\Delta^{14}$ -Isomeren ver-  
wendet werden.

Die Erfindung wird nachstehend anhand von Beispielen im ein-  
zelnen erläutert, die jedoch in keiner Weise eine Einschränkung  
des Erfindungsbereiches bedeuten.

### Beispiel 1

#### Herstellung von N-Benzyltetrahydroabietamid

Ein aus 3,06 g (10 mmol) Tetrahydroabietinsäure und einem überschuß von Thionylchlorid hergestelltes Säurechlorid wurde zu 10 ml Pyridin zugesetzt, und das Gemisch wurde mit 3,22 g (30 mmol) Benzylamin unter Rühren und Eiskühlung versetzt. Das Gemisch wurde unter Eiskühlung 30 Minuten lang gerührt. Das Pyridin wurde unter vermindertem Druck abgezogen, und der Rückstand wurde mit 100 ml Äther aufgenommen. Die unlöslichen Bestandteile wurden abfiltriert, und das Filtrat wurde mit 5 %iger HCl, Wasser, 3 %iger wässriger NaOH-Lösung und Wasser in dieser Reihenfolge gewaschen. Die ätherische Schicht wurde über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Der Äther wurde abgezogen, und der kristalline Pulverrückstand wurde aus n-Hexan umkristallisiert, wobei 3,01 g farbloser Nadeln (Fp. 112 bis 114° C) in einer Ausbeute von 76,1 % erhalten wurden.

Elementaranalyse für  $C_{27}H_{41}ON$ :

Berechnet:	C = 81,97 %,	H = 10,51 %,	N = 3,54 %
Gefunden:	C = 81,91 %,	H = 10,56 %,	N = 3,71 %

### Beispiel 2

#### Herstellung von N-Isopropyl- $\Delta^8$ -dihydroabietamid

Ein aus 4,87 g (10 mmol)  $\Delta^8$ -Dihydroabietinsäure und einem überschuß von Diazomethan erhaltener Methylester wurde zu 30 ml Xylol zugesetzt, und das Gemisch wurde mit 2,90 g (48 mmol) Isopropylamin und 1,95 g (50 mmol) Natriumamid versetzt. Dann wurde das erhaltene flüssige Gemisch in einem Druckrohr eingeschlossen und 20 Stunden lang auf 180° C erhitzt. Die Reaktionsflüssigkeit wurde filtriert, und das Filtrat wurde mit 5 %iger HCl und dann mit Wasser gewaschen.



Die Xylolschicht wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Xylol wurde unter vermindertem Druck abgezogen, und der kristalline Pulverrückstand wurde aus n-Hexan umkristallisiert, wobei 4,9 g farbloser Nadeln (Fp. 162 bis 163° C) in einer Ausbeute von 86,4 % erhalten wurden.

Elementaranalyse für  $C_{23}H_{39}ON$ :

Berechnet: C = 79,94 %, H = 11,83 %, N = 4,05 %

Gefunden: C = 80,09 %, H = 11,41 %, N = 4,34 %

### Beispiel 3

Herstellung von N-Methyl-N-cyclohexylabietamid

Ein 5,86 g (10 mmol) Abietinsäureanhydrid, 2,26 g (20 mmol) N-Methyl-N-cyclohexylamin und 50 ml Xylol enthaltendes flüssiges Gemisch wurde erhitzt und 8 Stunden lang am Rückfluß gehalten. Das Reaktionsgemisch wurde abgekühlt und mit 3 %iger wässriger KOH-Lösung, Wasser, 3 %iger HCl und Wasser in dieser Reihenfolge gewaschen. Die Xylolschicht wurde über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Dann wurde das Xylol unter vermindertem Druck abgezogen, und als der ölige Rückstand stehengelassen wurde, setzte die Kristallisation ein. Es wurde aus Aceton umkristallisiert, wobei 3,15 g farbloser Blättchen (Fp. 130 bis 131° C) in einer Ausbeute von 79,4 % erhalten wurden.

Elementaranalyse für  $C_{27}H_{42}ON$ :

Berechnet: C = 81,55 %, H = 10,90 %, N = 3,52 %

Gefunden: C = 81,53 %, H = 11,10 %, N = 3,71 %

Beispiel 4

## Herstellung von N-Cyclohexyldehydroabietamid

Ein aus 1,61 g (5 mmol) Dehydroabietinsäure, 0,66 g (6 mmol) Cyclohexylamin, 1,24 g (6 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid und 20 ml Dioxan bestehendes flüssiges Gemisch wurde bei Raumtemperatur 6 Stunden lang gerührt, wonach das Gemisch noch eine Stunde lang auf 60° C erhitzt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde zum Entfernen des Dioxans eingeeengt, und der ölige Rückstand wurde mit 100 ml Methylenchlorid versetzt. Die Methylenchloridschicht wurde mit 3 %iger HCl und Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und abfiltriert. Das Filtrat wurde auf ein Volumen von 25 ml eingeeengt, und das Konzentrat wurde bei Raumtemperatur über Nacht stengelassen. Danach wurde der Niederschlag abfiltriert, und das Filtrat wurde bis zur Trockne eingeeengt. Der pulverförmige Rückstand wurde aus Methanol umkristallisiert, wobei farblose Nadeln (Fp. 188 bis 189° C) in einer Ausbeute von 84,6 % erhalten wurden.

Elementaranalyse für  $C_{25}H_{39}ON$ :

Berechnet:	C = 81,83 %,	H = 10,50 %,	N = 3,67 %
Gefunden:	C = 82,06 %,	H = 10,54 %,	N = 3,50 %

Die folgenden Verbindungen wurden auf die in den Beispielen 1 bis 4 beschriebene Weise erhalten:

N-Isopropyltetrahydroabietamid (Fp. 114 bis 116° C)  
N-Decylabietamid (ölige Substanz)  
N-Dodecylabietamid (ölige Substanz)  
N-Dodecyldehydroabietamid (ölige Substanz)  
N-Pentadecylabietamid (ölige Substanz)  
N-Allyldihydroabietamid (Fp. 92 bis 94° C)  
N-Allylabietamid (ölige Substanz)

N,N-Diallyldihydroabietamid (ölige Substanz)  
N-Cyclohexyltetrahydroabietamid (Fp. 146 bis 147° C)  
N-Cycloheptyldihydroabietamid (Fp. 176 bis 178° C)  
N-Cycloheptylabietamid (Fp. 146 bis 148° C)  
N-Cyclopentyltetrahydroabietamid (Fp. 181 bis 183° C)  
N-Cyclopentylabietamid (Fp. 164 bis 165° C)  
N-Benzylabietamid (Fp. 106 bis 107° C)  
N- $\alpha$ -Phenyläthyltetrahydroabietamid (pulverförmige Substanz)  
N- $\alpha$ -Phenyläthylidihydroabietamid (Fp. 125 bis 128° C)  
N- $\alpha$ -Phenyläthylabietamid (Fp. 85 bis 87° C)  
N- $\alpha$ -Phenyläthyldehydroabietamid (Fp. 173 bis 175° C)  
N- $\alpha$ -Phenylpropyldihydroabietamid (Fp. 106 bis 109° C)  
N- $\alpha$ -Phenylpropyldehydroabietamid (Fp. 153 bis 154° C)  
N,N-Dibenzyltetrahydroabietamid (ölige Substanz)  
N,N-Dibenzylabietamid (ölige Substanz)  
N- $\beta$ -Phenyläthylidihydroabietamid (glasartige Substanz)  
N-Methyl-N-cyclohexyltetrahydroabietamid (glasartige Substanz)  
N-Äthyl-N-benzylidihydroabietamid (Fp. 106 bis 107,5° C)  
N-Äthyl-N-benzyldehydroabietamid (Fp. 124 bis 125° C)  
N-Methyl-N-phenyltetrahydroabietamid (Fp. 105 bis 107° C)  
N-Methyl-N-phenyldehydroabietamid (Fp. 109 bis 110° C)  
N-Phenyl-N-benzyltetrahydroabietamid (Fp. 127 bis 128° C)

Die erfindungsgemäßen Verbindungen haben eine hohe Wirksamkeit zur Herabsetzung des Blutcholesterinspiegels, was durch die folgenden Versuche nachgewiesen wird:

Eine 1 % Cholesterin, 0,25 % Natriumcholat und 0,03 % bzw. 0,1 % der Testverbindung enthaltende, vollkommen synthetische Diät wurde einer Gruppe von sechs männlichen Ratten mit einem Körpergewicht von etwa 50 g nacheinander drei Tage lang verabreicht, wobei man die Ratten über Nacht fasten ließ. Dann wurden die Ratten geschlachtet und ihr Blut zur Bestimmung der Cholesterinkonzentration gesammelt. Die Blutcholesterinkonzentration wurde mit einem automatisch n Technicon-Analyse-

gerät gemessen. Die erhaltenen Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt:

Tabelle

Verbindung	<u>% Unterdrückung</u>	
	Dosis in der Diät:	
	0,03 %	0,1 %
N-Cyclopentylabietamid	11	32 **)
N-Benzylldihydroabietamid	25 *)	64 **)
N- $\alpha$ -Phenyläthylldihydroabietamid	71 **)	99 **)
N-Methyl-N-phenylldihydroabietamid	-8	27 **)

Jeder Wert der Tabelle ist ein relativer Wert, dessen Ermittlung auf der Voraussetzung beruht, daß der Wert einer Vergleichsgruppe, d.h. einer Gruppe, der Cholesterin verabreicht worden ist, mit Null und der Wert der normalen Gruppe, d.h. der Gruppe, der kein Cholesterin verabreicht worden ist, mit 100 angesetzt wird. Das Zeichen \*) bedeutet, daß der Wert gegenüber der Vergleichsgruppe mit einem beachtlichen Spiegel von 5 % statistisch bemerkenswert ist, und das Zeichen \*\*) bedeutet, daß der Wert gegenüber der Vergleichsgruppe mit einem beachtlichen Spiegel von 1 % statistisch bemerkenswert ist.

Die Werte der vorstehenden Tabelle zeigen, daß jede Verbindung schon eine beachtliche Wirkung zur Herabsetzung des Blutcholesterinspiegels hat, wenn sie in einer winzigen Menge verabreicht wird, so daß die erfindungsgemäßen Verbindungen ausgezeichnete Mittel bei der Behandlung der Arteriosklerose sind.

Patentanspruch:

P a t e n t a n s p r u c h :

Verfahren zur Herstellung von Amidderivaten der Abietinsäure, der Dehydroabietinsäure, der Dihydroabietinsäure und der Tetrahydroabietinsäure, dadurch gekennzeichnet, daß Abietinsäure, Dehydroabietinsäure, Dihydroabietinsäure oder Tetrahydroabietinsäure oder ihre reaktionsfähigen Derivate mit einem Amin der allgemeinen Formel  $\text{HNRR}'$  umgesetzt werden, wobei R und R' ein Wasserstoffatom, eine gerade oder verzweigte Alkylgruppe mit 3 bis 15 Kohlenstoffatomen, eine niedere Alkenylgruppe, eine Cycloalkylgruppe, eine Phenylgruppe, eine Phenylalkylgruppe oder eine in  $\alpha$ -Stellung eine niedere Alkylgruppe aufweisende Phenylalkylgruppe ist, mit der Maßgabe, daß die Fälle ausgenommen sind, in denen sowohl R als auch R' Wasserstoffatome sind und in denen einer der Reste R oder R' ein Wasserstoffatom und der jeweils andere Rest eine Phenylgruppe ist.

---

X

5098497/1024

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**